

2A



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61M 1/28, A61K 33/14, 37/02 // (A61K 37/02, 33:00, 31:70 A61K 31:415, 31:405, 31:40 A61K 31:195, 31:19)</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/19792</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Oktober 1993 (14.10.93)</p> | | |
| <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/00837</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. April 1993 (05.04.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 92105911.9 6. April 1992 (06.04.92) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAX- TER DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Edisonstraße 3, D-8044 Unterschleißheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : DUMOULIN, Axel [DE/ DE]; Simon-Rabl-Straße 29A, D-8062 Markt-Indersdorf (DE). MÜLLER-DERLICH, Jutta [DE/DE]; Hirsch- bergstraße 14, D-8000 München 19 (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(74) Anwälte: DOST, Wolfgang usw. ; Galileiplatz 1, D-8000 München 80 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US.</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> </td> </tr> </table> | | | <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/00837</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. April 1993 (05.04.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 92105911.9 6. April 1992 (06.04.92) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAX- TER DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Edisonstraße 3, D-8044 Unterschleißheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : DUMOULIN, Axel [DE/ DE]; Simon-Rabl-Straße 29A, D-8062 Markt-Indersdorf (DE). MÜLLER-DERLICH, Jutta [DE/DE]; Hirsch- bergstraße 14, D-8000 München 19 (DE).</p> | <p>(74) Anwälte: DOST, Wolfgang usw. ; Galileiplatz 1, D-8000 München 80 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US.</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/00837</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. April 1993 (05.04.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 92105911.9 6. April 1992 (06.04.92) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAX- TER DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Edisonstraße 3, D-8044 Unterschleißheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : DUMOULIN, Axel [DE/ DE]; Simon-Rabl-Straße 29A, D-8062 Markt-Indersdorf (DE). MÜLLER-DERLICH, Jutta [DE/DE]; Hirsch- bergstraße 14, D-8000 München 19 (DE).</p> | <p>(74) Anwälte: DOST, Wolfgang usw. ; Galileiplatz 1, D-8000 München 80 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US.</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> | | | |
| <p>(54) Title: AQUEOUS PERITONEAL DIALYSIS SOLUTION</p> <p>(54) Bezeichnung: WÄSSRIGE PERITONEALDIALYSE-LÖSUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to an aqueous peritoneal dialysis solution. This solution is obtained immediately before use from two individual solutions and the first of these is an osmotically active substance and the second contains bicarbonate ions. The first individual solution contains anions of mono and/or dicarboxylic acids and has a pH of 4.5 to 5.8, and the second contains an amino-acid or a peptide component and has a pH of 7.2 to 10.0. The solution ready for use contains 23 to 26 mmol/l bicarbonate ions and a partial CO₂ pressure of 25 to 70 mm Hg and a pH of 7.2 to 7.6.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft eine wässrige Peritonealdialyse-Lösung, wobei diese Lösung unmittelbar vor Gebrauch aus zwei Einzel-Lösungen erhalten wird und die erste Einzel-Lösung eine osmotisch wirksame Substanz und die zweite Einzel-Lösung Bicarbonationen enthält, wobei die erste Einzel-Lösung Anionen von Mono- und/oder Dicarbonsäuren enthält und einen pH-Wert von 4,5 - 5,8 besitzt und die zweite Einzel-Lösung eine Aminosäure-Komponente oder eine Peptid-Komponente enthält und einen pH-Wert von 7,2 - 10,0 besitzt, und die gebrauchsfertige Lösung 23 bis 26 mmol/l Bicarbonationen enthält sowie einen CO₂-Partialdruck von 25 - 70 mm Hg und einen pH-Wert von 7,2 - 7,6 besitzt.</p> | | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| AU | Australien | GA | Gabon | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NO | Norwegen |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NZ | Neuseeland |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | PL | Polen |
| BJ | Benin | IE | Irland | PT | Portugal |
| BR | Brasilien | IT | Italien | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | JP | Japan | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KR | Republik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KZ | Kasachstan | SK | Slowakische Republik |
| CI | Côte d'Ivoire | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | SU | Sowjet Union |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TD | Tschad |
| CZ | Tschechische Republik | MC | Monaco | TG | Togo |
| DE | Deutschland | MG | Madagaskar | UA | Ukraine |
| DK | Dänemark | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| ES | Spanien | MN | Mongolei | VN | Vietnam |
| FI | Finnland | | | | |

WÄSSRIGE PERITONEALDIALYSE-LÖSUNG

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine wässrige Peritonealdialyse-Lösung, die unmittelbar vor Gebrauch aus zwei Einzel-Lösungen erhalten wird und eine osmotisch wirksame Substanz und Bicarbonationen enthält.

10

Bei Patienten mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz muß die eingeschränkte Nierenfunktion durch alternative Verfahren kompensiert werden. Derartige alternative Verfahren sind die Hämodialyse und die Peritonealdialyse. Bei der sog. CAPD (kontinuierlichen ambulanten Peritoneal-Dialyse) wird die Peritonealhöhle von nierenkranken Patienten
15 mehrfach täglich mit einer frischen Peritonealdialyse-Lösung gefüllt. Bei dieser Art von Dialyse findet die Entgiftung und Entwässerung über die den gesamten Bauchraum auskleidende Peritonealmembran statt. Das Peritoneum bildet beim Stoffaustausch eine semipermeable Membran,
20 durch die gelöste Stoffe im Sinne der Diffusion durchtreten. Einzelheiten dieses Stofftransportes sind noch nicht endgültig aufgeklärt. Innerhalb von zwei bis drei Stunden kommt es durch Diffusion zu einem Konzentrationsanstieg der harnpflichtigen Substanzen in der frisch eingefüllten Peritonealdialyse-Lösung. Gleichzeitig erfolgt entsprechend dem osmotischen Gleichgewicht der Flüssigkeitsentzug durch Ultrafiltration. Die
25 Peritonealdialyse-Lösung verbleibt über 4 - 8 Stunden im Bauchraum und wird danach durch einen Katheter nach außen abgelassen. Die Prozedur erfolgt in der Regel viermal täglich und dauert etwa 30 - 40 Minuten. Beim Wechsel der Peritonealdialyse-Lösung ist eine Diskonnektion zwischen Katheter und einem zum Peritonealdialyse-Beutel verlängernden
30 Schlauchsystem notwendig.

Die bisher insbesondere in der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse verwendeten Dialyse-Lösungen haben aus Stabilitätsgründen meist einen sauren pH-Wert im Bereich von 5,2 - 5,5. Solche sauren Dialyse-Lösungen können zu Schädigungen des Peritoneums, zu Reizungen des Abwehrsystems des Körpers und zu Schmerzen in der Bauchhöhle führen. So ist beispielsweise in der DE-A-38 21 043 eine solche saure Dialysier- und Spüllösung zur intraperitonealen Verabreichung beschrieben. Allerdings gibt es auch schon Peritonealdialyse-Lösungen, deren pH-Wert zwischen 7,0 und 7,6 liegt. Eine solche Lösung, die aus zwei Einzel-Lösungen besteht, ist aus der EP-A-0 399 549 bekannt. Die eine Einzel-Lösung enthält eine osmotisch wirksame Substanz und hat einen pH-Wert von 5,5 bis 6,2 und die andere Einzel-Lösung enthält Bicarbonationen und hat einen pH-Wert von 7,0 bis 7,6. Hier ergibt sich das Problem, daß die beiden Einzel-Lösungen keine ausreichende Stabilität, insbesondere ihres pH-Wertes aufweisen. Darüberhinaus läßt sich der pH-Wert bei den Einzel-Lösungen nur schwierig einstellen.

Die dieser Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand somit darin, eine Peritonealdialyse-Lösung mit physiologischer Zusammensetzung in Bezug auf pH-Wert, Bicarbonationen-Konzentration und $p\text{CO}_2$ bereitzustellen, bei der die oben genannten pH-Probleme nicht auftreten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine wässrige Peritonealdialyse-Lösung gemäß Patentanspruch 1.

25

Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Ansprüchen 2 bis 7 beschrieben.

In der beanspruchten Peritonealdialyse-Lösung wird eine physiologische Zusammensetzung in Bezug auf pH-Wert, Bicarbonationen-Konzentration und $p\text{CO}_2$ erreicht und infolge der Pufferwirkung der Anionen der

30

Mono- oder Dicarbonsäuren bzw. der Aminosäuren oder Peptide läßt sich der pH-Wert in den Einzel-Lösungen sehr leicht genau einstellen.

Der pH-Wert der ersten Einzel-Lösung beträgt von 4,5 bis 5,8, bevorzugt
s 4,8 bis 5,6, insbesondere 5,0 bis 5,5.

Als Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren in der ersten Einzel-Lösung werden beispielsweise Lactat, Acetat, Citrat oder Formiat verwendet, vorzugsweise Lactat oder Acetat, insbesondere Lactat.

10

Als osmotisch wirksame Substanz in der ersten Einzel-Lösung kommen beispielsweise Glukose, Galactose, Polyglukose oder Fructose sowie Polyole wie Glycerin oder Sorbit in Frage. Vorzugsweise wird Glukose oder Galactose verwendet, insbesondere Glukose.

15

Der pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung beträgt von 7,2 bis 10,0, vorzugsweise 7,3 bis 8,0, insbesondere 7,4 bis 7,6.

Die zweite Einzel-Lösung enthält Mischungen von Aminosäuren oder
20 einzelne Aminosäuren bzw. Mischungen von Peptiden bzw. einzelne Peptide. Die Auswahl der Aminosäure oder der Aminosäuren-Mischung bzw. des Peptids oder der Peptid-Mischung unterliegt keiner Beschränkung. Jede der zwanzig bekannten Aminosäuren ist gleichermaßen als Einzel-Komponente oder innerhalb einer Mischung bevorzugt. Als Peptide
25 werden z.B. Hydrolysate aus Milchproteinen verwendet.

Eingestellt werden die pH-Werte der ersten und zweiten Einzel-Lösung mit physiologisch verträglichen Säuren, wie z.B. HCl, Milchsäure oder Essigsäure, vorzugsweise mit HCl.

30

Die beiden Einzel-Lösungen werden im allgemeinen im Verhältnis von 3:1 bis 1:3, vorzugsweise 1:1 bis 1:2, miteinander vermischt.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Zusammensetzung der
5 Peritonealdialyse-Lösung, d.h. nach Vereinigung der beiden Einzel-Lösungen.

Die Konzentration der osmotisch wirksamen Substanz in der Peritonealdialyse-Lösung beträgt 0,5 % bis 10 %, vorzugsweise 0,8 % bis 7 %, besonders bevorzugt 1 % bis 5 %.

Die Konzentration der Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren in der Peritonealdialyse-Lösung beträgt 5 bis 100 mmol/l, vorzugsweise 10 bis 60 mmol/l, insbesondere 15 bis 40 mmol/l.

15

Die Konzentration der Aminosäure-Komponente bzw. der Peptid-Komponente in der Peritonealdialyse-Lösung beträgt von 0,05 Gew.-% bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 Gew.-% bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,2 Gew.-% bis 0,5 Gew.-%.

20

Die Konzentration der osmotisch wirksamen Substanz wird entsprechend dem Beitrag o.g. Komponenten zur osmotischen Wirksamkeit verringert.

25 Die Peritonealdialyse-Lösung enthält bevorzugt noch Ionen ausgewählt aus Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} oder K^+ . Die Konzentrationen dieser Ionen sind aus dem Stand der Technik, wie der EP-A-0 399 549 oder der EP-A-0 347 714, bekannt.

Die Peritonealdialyse-Lösung kann ferner vorzugsweise übliche Zusätze, beispielsweise Vitamine, den Proteinstoffwechsel beeinflussende Hormone, Fettsäuren und/ oder Fette enthalten.

- 5 Die Peritonealdialyse-Lösung hat erfindungsgemäß folgende Parameter: 23
- 26 mmol/l Bicarbonationen, 25 bis 70 mm pCO₂, pH-Wert 7,2 bis 7,6.

Die vorgenannten Parameter der Peritonealdialyse-Lösung sind über die Zusammensetzungen der beiden Einzel-Lösungen steuerbar, so daß die
10 beiden Einzel-Lösungen exakt aufeinander abgestimmt sein müssen.

Der jeweils erforderliche pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung, pH_{II}, wird durch folgende Gleichung definiert, wobei deutlich wird, daß der pH_{II} von den Konzentrationen und den jeweiligen pK-Werten der Substanzen
15 als auch vom üblicherweise vorgegebenen pH_I abhängt.

$$pH_{II} = pK_{II} + \log \left[\frac{C_{IM} (10^{pH_I - pK_{II} + 1})}{C_{IM} - D (10^{pH_I - pK_{II} + 1})} - 1 \right] \quad (1)$$

20 wobei $D = C_{IM} \left[\frac{1}{10^{pH_I - pK_I + 1}} - \frac{1}{10^{pH_{II} - pK_I + 1}} \right] \quad (2)$

Bei Vorliegen nur jeweils einer dissoziierenden Substanz in den beiden Einzel-Lösungen, kann der pK-Wert der Carboxylgruppe für die erste Einzel-Lösung bzw. der Aminogruppe für die zweite Einzel-Lösung
25 eingesetzt werden. Bei Vorliegen von zwei oder mehr dissoziierenden

Gruppen in den beiden Einzel-Lösungen ist der Misch-pK über alle dissoziierenden Gruppen für jede der beiden Einzel-Lösungen nach folgender Gleichung zu berechnen:

$$pK = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} C_i pK_i}{\sum_{i=1}^{i=n} C_i} \quad (3)$$

5

Bei z.B. zwei dissoziierenden Gruppen pro Substanz wird der \overline{pK} wie folgt berechnet:

$$\overline{pK} = \frac{pK_1 + pK_2}{2} \quad (4)$$

10

Wobei im Bereich $pH \leq 6,5$ nur die anionischen Gruppen und im Bereich $pH > 6,5$ nur die kationischen Gruppen berücksichtigt werden.

15 Bei Histidin wird daher bei der Berechnung des \overline{pK} der pK-Wert der Carboxylgruppe nicht berücksichtigt.

Die Abkürzungen haben folgende Bedeutungen:

20 pH_{II} = pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung

- c_{IIM} = Summe der molaren Konzentrationen in der Peritonealdialyse-Lösung von Bicarbonationen plus Aminosäure-Komponente oder Peptid-Komponente aus der zweiten Einzel-Lösung
 pK_{II} = pK-Wert der Komponenten der zweiten Einzel-Lösung (berechnet nach Formel (3), falls erforderlich)
 pH_{M} = gewünschter pH-Wert der Peritonealdialyse-Lösung nach Vereinigung der beiden Einzel-Lösungen
 pH_{I} = pH-Wert der ersten Einzel-Lösung
 c_{IM} = Summe der molaren Konzentrationen in der Peritonealdialyse-Lösung der Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren aus der ersten Einzel-Lösung
 pK_{I} = pK-Wert der Carbonsäuren der ersten Einzel-Lösung (berechnet nach Formel (3), falls erforderlich)
 c_i = Konzentration der Substanz i
 pK_i = pK-Wert der Substanz i
 pK_1 = pK-Wert der dissoziierenden Gruppe 1
 pK_2 = pK-Wert der dissoziierenden Gruppe 2
 $\overline{\text{pK}}$ = mittlerer pK-Wert für Substanzen mit zwei dissoziierenden

Gruppen

20

Der einzustellende pH-Wert der zweiten Einzel-Lösung wird mit der angegebenen Gleichung (1) ausgerechnet. Dazu ist die Berechnung der pK-Werte beider Einzel-Lösungen notwendig, was mit Gleichung (3) erfolgt. Weiter müssen bekannt sein bzw. müssen vorher festgelegt werden: Der pH-Wert der Peritonealdialyse-Lösung (nach Vereinigung der beiden Einzel-Lösungen); der pH-Wert der, die Anionen der Mono- und/oder Dicarbonsäuren enthaltenden ersten Einzel-Lösung sowie die Konzentrationen in der Peritonealdialyse-Lösung der aus der ersten bzw. zweiten Einzel-Lösung stammenden Carbonsäuren bzw. des Bicarbonats

25

und der Aminosäuren oder der Peptide. Mit diesen Größen wird D in Gleichung (2) ausgerechnet und in Gleichung (1) eingesetzt. Mit Hilfe des obigen Gleichungssystems ist es möglich, für jede Aminosäure oder jede Aminosäuren-Mischung bzw. jedes Peptid oder jede Peptid-Mischung
5 den in der zweiten Einzel-Lösung einzustellenden pH-Wert zu bestimmen, um nach Mischung der beiden Einzel-Lösungen in der Peritonealdialyse-Lösung einen gewünschten pH-Wert zu erreichen.

Was oben für die Ausrechnung des pH-Wertes der zweiten Einzel-Lösung
10 gesagt ist, gilt sinngemäß auch für die erste Einzel-Lösung bei bekannten Parametern der zweiten Einzel-Lösung und der Peritonealdialyse-Lösung.

Da die zweite Einzel-Lösung Bicarbonat enthält, erfolgt die Einstellung des pH-Wertes in der zweiten Einzel-Lösung, um möglichst wenig CO₂
15 entweichen zu lassen, unter Luftabschluß.

Die Handhabung der erfindungsgemäßen Peritonealdialyse-Lösung kann nach bekannten Verfahren erfolgen, z.B. gemäß der EP-A-0 161 471. Die Sterilisierung und Lagerung der beiden Einzel-Lösungen erfolgt vorzugs-
20 weise in einem Doppelkammer-Beutel. Vor Gebrauch der Peritonealdialyse-Lösung kann eine sterile Vermischung der beiden Einzel-Lösungen auf sehr einfache Art durch Öffnen eines Ventils zwischen den Kammern erreicht werden. Da diese Beutel meist aus Kunststoff sind, ist auf deren Gasundurchlässigkeit, insbesondere für CO₂, zu achten. Daher sind diese
25 Beutel nach außen hin mit Aluminiumfolie abgedichtet.

Eine Alternative zum Doppelkammer-Beutel besteht darin, die beiden Einzel-Lösungen in getrennten Behältnissen (Beutel, Flaschen) zu sterilisieren und aufzubewahren. Das vor Gebrauch notwendige Vermischen der

beiden Einzel-Lösungen erfolgt vorzugsweise über ein geeignetes Verbindungssystem (Schlauchsystem).

Aus praktischen Erwägungen enthält die bicarbonathaltige zweite Einzel-
5 Lösung kein Ca^{2+} , um die Ausfällung von CaCO_3 zu vermeiden.

Die erfindungsgemäße Peritonealdialyse-Lösungen findet üblicherweise in der Peritonealdialyse Verwendung. Sie wird jedoch auch in der Hämodialyse eingesetzt.

10

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Abbildungen beschrieben:

Abbildung (A) zeigt die Abhängigkeit des einzustellenden pH-Wertes in der zweiten Einzel-Lösung von der Konzentration in der Peritonealdialyse-Lösung (c_{II}) und dem pK-Wert der Substanzen aus der zweiten
15 Einzel-Lösung, um nach Vermischen mit der ersten Einzel-Lösung (pH = 5,2) eine Peritonealdialyse-Lösung mit einem pH-Wert von 7,4 zu erreichen. Der pK-Wert der ersten Einzel-Lösung ist $\text{pK}_I = 4,0$ und die Konzentration der Mono- und/oder Dicarbonsäure-Anionen in der ersten
20 Einzel-Lösung $c_I = 70 \text{ mmol/l}$.

Wie Abbildung (A) zeigt, ist der in der zweiten Einzel-Lösung einzustellende pH-Wert abhängig von der Konzentration der Substanzen aus der zweiten Einzel-Lösung. Bei höheren Konzentrationen und abhängig vom
25 pK-Wert ist der pH-Wert relativ unempfindlich gegen kleine Konzentrationsänderungen. Bei geringen Konzentrationen wirken sich jedoch kleine Konzentrationsänderungen sehr stark auf den erforderlichen pH_{II} aus. Herstellungstechnisch werden daher Konzentrationen im oberen Bereich bevorzugt.

30

Abbildung (B) zeigt die Abhängigkeit des einzustellenden pH-Wertes in der zweiten Einzel-Lösung (pH_{II}) vom pK-Wert der Substanzen aus der zweiten Einzel-Lösung und deren Konzentration in der Peritonealdialyse-Lösung, um nach Mischung mit der ersten Einzel-Lösung ($\text{pH} = 5,2$) eine Peritonealdialyse-Lösung mit einem pH-Wert von 7,4 zu erreichen. Der pK-Wert der ersten Einzel-Lösung ist $\text{pK}_{\text{I}} = 4,0$ und die Konzentration der Mono- und/oder Dicarbonsäure-Anionen in der ersten Einzel-Lösung ist $c_{\text{I}} = 70 \text{ mmol/l}$.

10 Aus Abbildung (B) geht deutlich hervor, daß mit Ausnahme des Minimums der Kurven, zwei pK-Werte zum selben pH_{II} führen. Ebenfalls wird deutlich, daß bei einem bestimmten pK_{II} -Wert die gewählte Konzentration entscheidend ist, ob ein pH-Wert einstellbar ist, so daß sich der gewünschte pH_{M} -Wert nach Mischung beider Einzel-Lösungen einstellen
15 läßt.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung.

Die Peritonealdialyse-Lösung besteht zunächst aus zwei Einzel-Lösungen, die in getrennten Kompartimenten eines Doppelkammer-Beutels vorliegen. Dabei handelt es sich zum einen um eine erste Einzel-Lösung enthaltend Glukose, Lactat und Elektrolyte und zum anderen um eine zweite Einzel-Lösung enthaltend Bicarbonationen und 15 verschiedene Aminosäuren. Unmittelbar vor Gebrauch werden beide Einzel-Lösungen zu einer Peritonealdialyse-Lösung vermischt. Für diese Mischung ist ein physiologischer pH-Wert von 7,20 bis 7,60 bei 37 °C festgelegt worden, wobei im Mittel ein physiologischer pH-Wert von 7,4 erreicht wird. Dabei soll die glukosehaltige erste Einzel-Lösung $\text{pH} = 5,00, 5,20 \text{ bzw. } 5,50$ (vor Autoklavierung) haben und gemäß diesen Vorgaben soll der pH-Wert für die

zweite Einzel-Lösung rechnerisch ermittelt werden und dann mittels Säure eingestellt werden.

Beide Einzel-Lösungen sind zudem so konzipiert, daß die gebrauchsfertige
s Peritonealdialyse-Lösung 24 mmol/l Bicarbonat aufweist.

Erste Einzel-Lösung (Glukose/Lactat-Lösung):

2,96 %, 5,38% oder 9,63 % Glukose
40 mmol/l Na-Lactat ($pK_s = 3,86$)
10 4,7 mmol/l $CaCl_2$
2 mmol/l $MgCl_2$
258 mmol/l NaCl

Zweite Einzel-Lösung (Aminosäure/Bicarbonat-Lösung):

15 40,44 mmol/l Na-Bicarbonat ($pK_s = 5,98$)
0,4 Gew-% (31,25 mmol/l) Aminosäuren

Peritonealdialyse-Lösung (Mischung der beiden Einzel-Lösungen):

0,75 l erste Einzel-Lösung + 1,25 l zweite Einzel-Lösung
20
1,11 %, 2,02 % oder 3,61 % Glukose
0,25 Gew-% Aminosäuren
15 mmol/l Na-Lactat
24 mmol/l Na-Bicarbonat
25 (1,28 mmol/l CO_2)
1,75 mmol/l $CaCl_2$
0,75 mmol/l $MgCl_2$
97 mmol/l NaCl

5 Verwendete Aminosäuren:Valin 2,70 mmol/l ($pK_s = 9,62$)Leucin 1,77 mmol/l ($pK_s = 9,6$)Isoleucin 1,47 mmol/l ($pK_s = 9,62$)10 Methionin 1,30 mmol/l ($pK_s = 9,21$)Lysin/HCl 0,95 mmol/l ($\overline{pK_s} = 9,74$)Histidin 1,04 mmol/l ($\overline{pK_s} = 7,5$)Threonin 1,24 mmol/l ($pK_s = 9,12$)Phenylalanin 0,78 mmol/l ($pK_s = 9,13$)15 Tryptophan 0,30 mmol/l ($pK_s = 9,39$)Arginin 1,40 mmol/l ($\overline{pK_s} = 10,76$)Alanin 2,42 mmol/l ($pK_s = 9,69$)Prolin 1,16 mmol/l ($pK_s = 10,6$)Glycin 1,54 mmol/l ($pK_s = 9,6$)20 Serin 1,10 mmol/l ($pK_s = 9,15$)Tyrosin 0,36 mmol/l ($pK_s = 9,11$)

Zuerst werden die pK-Werte gemäß Gleichung (3) getrennt für die erste und zweite Einzel-Lösung ausgerechnet. Mit Gleichung (2) und den
25 obigen Angaben für die erste Einzel-Lösung wird D ausgerechnet. Da nun alle Größen für das Lösen von Gleichung (1) bekannt sind, kann

der pH-Wert für die zweite Einzel-Lösung mit dieser Gleichung ausgerechnet werden. Eingestellt wird der pH-Wert mit 1 mol/l HCl.

Die pH-Werte der ersten und der zweiten Einzel-Lösung wurden jeweils
 5 vor dem Autoklavieren bestimmt. Nach dem Autoklavieren wurden beide
 zu einer gebrauchsfertigen CAPD-Lösung gemischt. Die Anzahl der
 untersuchten Beutel je Versuchsserie war 8 oder 9. Es wurden Doppel-
 wert-Bestimmungen bei allen Beuteln vorgenommen. Bei der gebrauchsfertigen Peritonealdialyse-Lösung wurde ferner der $p\text{CO}_2$ -Wert bestimmt.
 10 Das Ergebnis ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

| Erste Einzel-Lösung | Zweite Einzel-Lösung | CAPD-Lösung nach Vermischen der beiden Einzel-Lösungen (37 °C) | | $p\text{CO}_2$ (mmHg) |
|---------------------|----------------------|--|----------|-----------------------|
| pH (vorgegeben) | pH (eingestellt) | pH (Soll) | pH (Ist) | |
| 5.00 | 7.25 | 7.20 | 7.25 | 62,7 |
| 5.20 | 7.32 | 7.40 | 7.41 | 38,8 |
| 5.50 | 7.57 | 7,60 | 7.59 | 28,1 |

Wie aus obiger Tabelle zu sehen ist, werden in der Praxis die angestrebten pH-Werte der Peritonealdialyse-Lösung in sehr guter Näherung erhalten. Die Abweichung beträgt beim ersten Wert 0,05 pH-Einheiten und bei den beiden anderen Werten nur jeweils 0,01 pH-Einheiten.

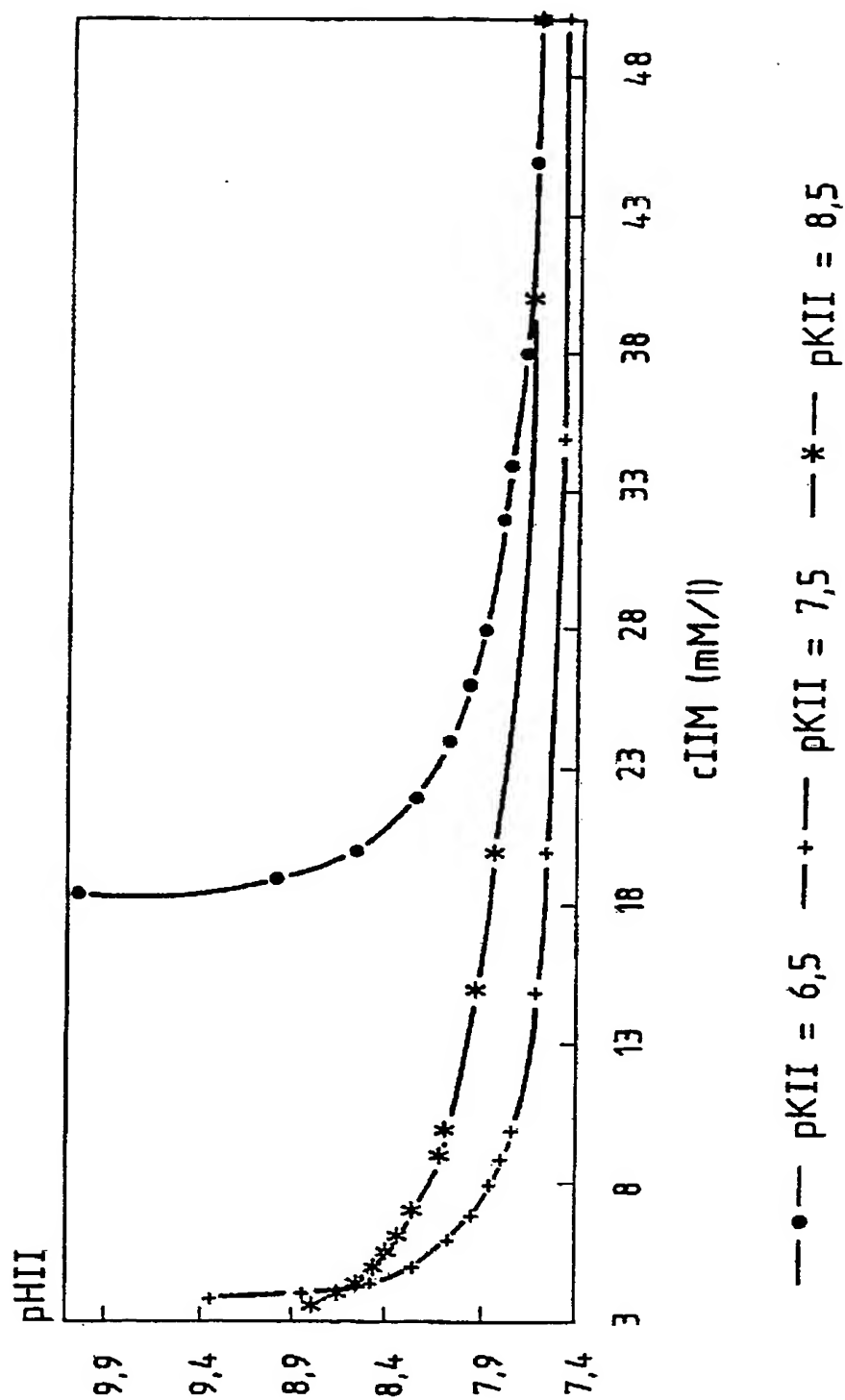
- 5 Voraussetzung für die gute Übereinstimmung zwischen angetrebttem und erhaltenem pH-Wert in der Peritonealdialyse-Lösung ist allerdings, daß in den Einzel-Lösungen die pH-Werte exakt eingestellt werden können und stabil bleiben.

PATENTANSPRÜCHE

- 5 1. Wässrige Peritonealdialyse-Lösung, wobei diese Lösung unmittelbar vor Gebrauch aus zwei Einzel-Lösungen erhalten wird und die erste Einzel-Lösung eine osmotisch wirksame Substanz und die zweite Einzel-Lösung Bicarbonationen enthält,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
10 daß die erste Einzel-Lösung Anionen von Mono- und/oder Dicarbonsäuren enthält und einen pH-Wert von 4,5 - 5,8 besitzt und die zweite Einzel-Lösung eine Aminosäure-Komponente oder eine Peptid-Komponente enthält und einen pH-Wert von 7,2 - 10,0 besitzt, und die gebrauchsfertige Lösung 23 bis 26 mmol/l Bicarbonationen
15 enthält sowie einen CO₂-Partialdruck von 25 - 70 mm Hg und einen pH-Wert von 7,2 - 7,6 besitzt.
2. Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Einzel-Lösungen in getrennten Kompartimenten eines Doppelkammer-
20 Beutels vorliegen.
3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure-Komponente in der zweiten Einzel-Lösung eine einzelne Aminosäure oder ein Gemisch aus mindestens zwei Aminosäuren ist.
25
4. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Peptid-Komponente in der zweiten Einzel-Lösung ein einzelnes Peptid oder ein Gemisch aus mindestens zwei Peptiden ist.

5. Lösung nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß die osmotisch wirksame Substanz in der ersten Einzel-Lösung Glukose ist.
- 5 6. Lösung nach einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß das in der ersten Einzel-Lösung enthaltene Carbonsäure-Anion Laktat ist.
- 10 7. Lösung nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich noch Ionen ausgewählt aus Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} oder K^+ anwesend sind.

Fig. 1 (Abb. A)

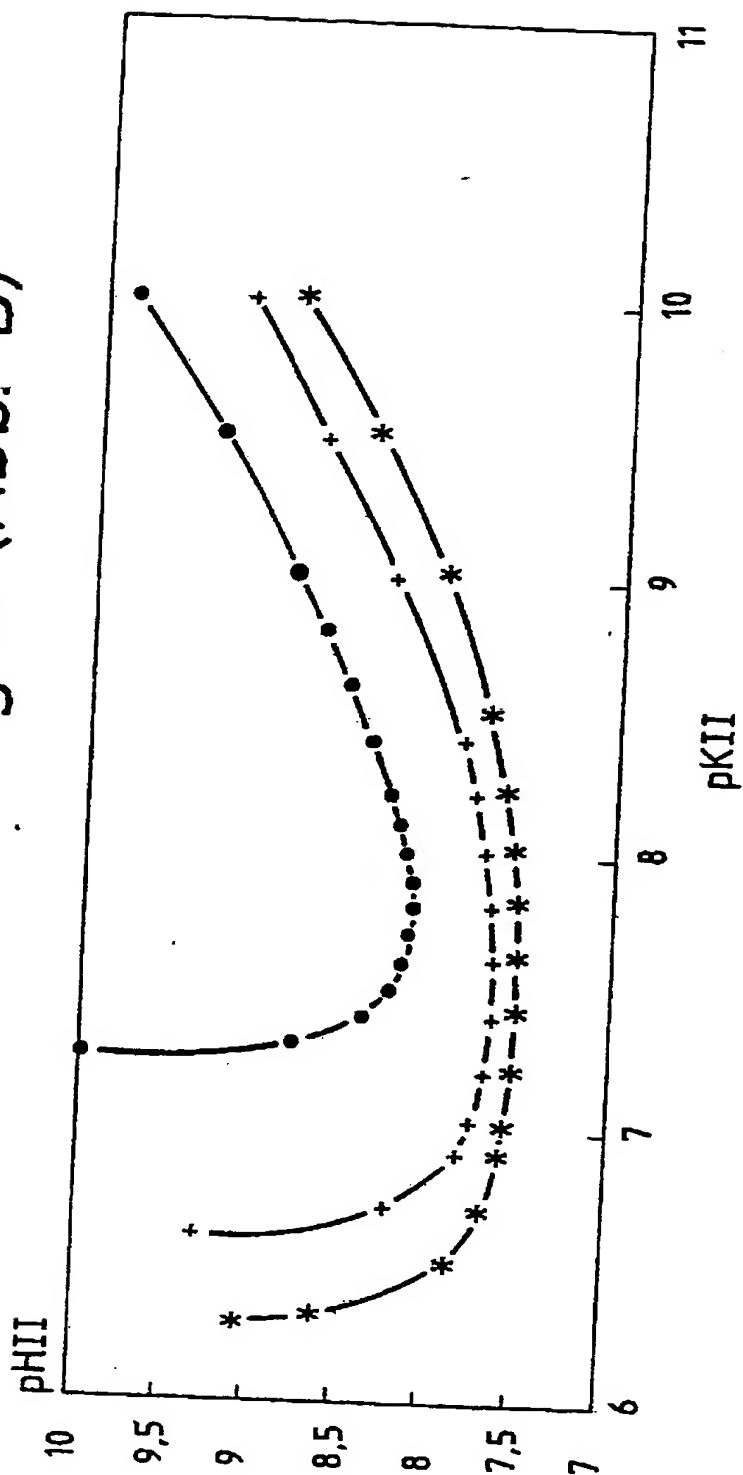


Abhängigkeit des pHII von cIIM.

pHM = 7,4; cIM = 35 mM/l; pHI = 5,2; pKI = 4;

PKII = 6,5 / 7,5 / 8,5

Fig. 2 (Abb. B)



—●— cIIM = 5 mM/l —+— cIIM = 15 mM/l —*— cIIM = 30 mM/l

Abhängigkeit des pHII vom pKII.
 PHM = 7,4; pHI = 5,2; cI M = 35 mM/l; pKI = 4
 cIIM = 5 / 15 / 30 mM/l

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 93/00837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. 5 A61M1/28; A61K33/14; A61K37/02; //(A61K37/02,
33:00,31:70,31:415,31:405,31:40,31:195,31:19)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. 5 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | WO,A,9 108 008 (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 13 June 1991 see page 8, line 22 - page 10, line 28 -- | 1,2,3,5, 6 |
| A | EP,A,0 437 274 (NEPHRO MEDICA GMBH) 17 June 1991 see page 6, line 4 - page 9, line 39 -- | 1,2,3,5, 7 |
| A | EP,A,0 022 922 (GAMBRO & CO. KG) 28 January 1981 see claims -- | 1,3,5-7 |
| A | EP,A,0 399 549 (FRESENIUS AG) 28 November 1990 cited in the application see page 4, line 10 - page 6, line 54 -- | 1,2,5,7 |
| A | WO,A,8 701 286 (RESEARCH CORP. LTD) 12 March 1987 see claim 1 -- | 4 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 June 1993 (11.06.93)

Date of mailing of the international search report

16 June 1993 (16.06.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9300837
SA 72339

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

11/06/93

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO-A-9108008 | 13-06-91 | US-A- 5092838 | 03-03-92 |
| | | AU-A- 6965491 | 26-06-91 |
| | | EP-A- 0456806 | 21-11-91 |
| EP-A-0437274 | 17-07-91 | WO-A- 9110457 | 25-07-91 |
| EP-A-0022922 | 28-01-81 | DE-A- 2929871 | 29-01-81 |
| | | AT-T- 3241 | 15-05-83 |
| | | JP-A- 56020511 | 26-02-81 |
| EP-A-0399549 | 28-11-90 | DE-A- 3917251 | 29-11-90 |
| | | AU-B- 633917 | 11-02-93 |
| | | AU-A- 5581390 | 29-11-90 |
| | | CA-A- 2017531 | 26-11-90 |
| | | JP-A- 3103265 | 30-04-91 |
| | | US-A- 5211643 | 18-05-93 |
| WO-A-8701286 | 12-03-87 | AU-B- 587061 | 03-08-89 |
| | | AU-A- 6227686 | 24-03-87 |
| | | EP-A, B 0270545 | 15-06-88 |
| | | JP-T- 63501404 | 02-06-88 |
| | | US-A- 4906616 | 06-03-90 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/00837

| | | |
|---|--|----------------------------------|
| I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| Int.Kl. 5 A61M1/28; A61K33/14; A61K37/02; //(A61K37/02, 33:00, 31:70, 31:415, 31:405, 31:40, 31:195, 31:19) | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int.Kl. 5 | A61M | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹ | | |
| Art. ⁹ | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| A | WO,A,9 108 008 (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 13. Juni 1991 siehe Seite 8, Zeile 22 - Seite 10, Zeile 28 --- | 1,2,3,5, 6 |
| A | EP,A,0 437 274 (NEPHRO MEDICA GMBH) 17. Juli 1991 siehe Seite 6, Zeile 4 - Seite 9, Zeile 39 --- | 1,2,3,5, 7 |
| A | EP,A,0 022 922 (GAMBRO & CO. KG) 28. Januar 1981 siehe Ansprüche --- | 1,3,5-7 |
| A | EP,A,0 399 549 (FRESENIUS AG) 28. November 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 4, Zeile 10 - Seite 6, Zeile 54 --- | 1,2,5,7 |
| -/- | | |
| ¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| IV. BESCHIEINIGUNG | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts | |
| 11. JUNI 1993 | 16. 06. 93 | |
| Internationale Recherchenbehörde | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten | |
| EUROPAISCHES PATENTAMT | VILLENEUVE J.M. | |

| III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) | | |
|--|---|--------------------|
| Art ° | Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile | Berr. Anspruch Nr. |
| A | WO,A,8 701 286 (RESEARCH CORP. LTD) 12. März 1987 siehe Anspruch 1 ----- | 4 |

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9300837
SA 72339

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

11/06/93

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO-A-9108008 | 13-06-91 | US-A- 5092838 | 03-03-92 |
| | | AU-A- 6965491 | 26-06-91 |
| | | EP-A- 0456806 | 21-11-91 |
| EP-A-0437274 | 17-07-91 | WO-A- 9110457 | 25-07-91 |
| EP-A-0022922 | 28-01-81 | DE-A- 2929871 | 29-01-81 |
| | | AT-T- 3241 | 15-05-83 |
| | | JP-A- 56020511 | 26-02-81 |
| EP-A-0399549 | 28-11-90 | DE-A- 3917251 | 29-11-90 |
| | | AU-B- 633917 | 11-02-93 |
| | | AU-A- 5581390 | 29-11-90 |
| | | CA-A- 2017531 | 26-11-90 |
| | | JP-A- 3103265 | 30-04-91 |
| | | US-A- 5211643 | 18-05-93 |
| WO-A-8701286 | 12-03-87 | AU-B- 587061 | 03-08-89 |
| | | AU-A- 6227686 | 24-03-87 |
| | | EP-A,B 0270545 | 15-06-88 |
| | | JP-T- 63501404 | 02-06-88 |
| | | US-A- 4906616 | 06-03-90 |

EPO FORM P0413

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82